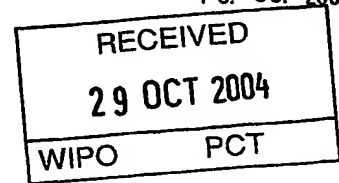


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 04/010300



15. 09. 2004



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 53 196.3

**Anmeldetag:** 13. November 2003

**Anmelder/Inhaber:** Röhm GmbH & Co KG, 64293 Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Mehrschichtige Arzneiform mit einer die Abgabe einer modulatorischen Substanz beeinflussenden Matrix

**IPC:** A 61 K 9/16

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. März 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



A 9161  
02/00  
EDV-L

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Kahle

## **Mehrschichtige Arzneiform mit einer die Abgabe einer modulatorischen Substanz beeinflussenden Matrix**


Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform mit einer die Abgabe einer modulatorischen Substanz beeinflussenden Matrix

### **Stand der Technik**


EP-A 0 463 877 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und einem einschichtigen Überzugsfilm der ein wasserabweisendes Salz und ein wasserunlösliches Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid enthält. Das wasserabweisende Salz kann z. B. Ca- oder Mg-Stearat sein. Es werden sigmoide Freisetzungskurven erhalten.

EP-A 0 225 085, EP-A 0 122 077 und EP-A 0 123 470 beschreiben die Verwendung organischer Säure in Arzneimittelnkernen, die mit verschiedenen Überzügen aus organischen Lösungen versehen werden. Es resultieren im wesentlichen sigmoide Freisetzungsscharakteristiken.

EP-A 0 436 370 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und einer organischen Säure und einem äußeren Überzugsfilm der durch wäßriges Sprühen aufgebracht wurde und ein Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid ist. Dabei werden ebenfalls sigmoide Freisetzungskurven erhalten.



WO 00/19984 beschreibt eine pharmazeutische Zubereitung bestehend aus (a) einem Kern, enthaltend einen Wirkstoff, gegebenenfalls einen Träger und übliche pharmazeutische Zusatzstoffe, sowie das Salz einer organischen Säure, dessen Anteil am Kerngewicht 2,5 bis 97,5 Gew.-% ausmacht und (b) einem äußeren Überzugsfilm, der aus einem oder mehreren (Meth)acrylat-Copolymeren sowie gegebenenfalls aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht, wobei 40 bis 100 Gew.-% der (Meth)acrylat-Copolymeren zu 93 bis 98 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest bestehen und gegebenenfalls in einer Mischung vorliegen können mit 1 bis 60 Gew.-% einem oder mehreren weiteren, vom erstgenannten (Meth)acrylat-Copolymeren verschiedenen (Meth)acrylat-Copolymeren, die sich zu 85 bis 100 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und gegebenenfalls bis zu 15 Gew.-% weiterer (Meth)acrylat-Monomere mit basischen Gruppen oder Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzen.



WO 00/74655 beschreibt ein Wirkstofffreigabesystem mit zweifachem Freigabepuls, der durch einen dreischichtigem Aufbau bewirkt wird. Der Kern enthält einen Wirkstoff und eine in Gegenwart von Wasser quellende Substanz, z. B. eine vernetzte Polyacrylsäure. Ein innerer Überzug besteht aus einem wasserunlöslichen Trägermaterial, z. B. einem kationischen (Meth)acrylat-Copolymer, und enthält ein wasserlösliches partikulares Material, z. B. ein Pektin, wodurch eine Porenbildung erreicht werden kann. Ein äußerer Überzug enthält den gleichen oder einen anderen Wirkstoff. Im Gastrointestinaltrakt wird zunächst der außen liegende Wirkstoff freigesetzt, während der im Kern vorhandene Wirkstoff zeitlich versetzt durch die Poren in der mittleren Schicht freigegeben wird. Die dreischichtige Arzneiform kann optional noch einen

weiteren Überzug, z. B. aus einem Carboxylgruppen-haltigen (Meth)acrylat-Copolymeren aufweisen.

US 5,508,040 beschreibt eine multipartikuläre Arzneiform, die aus einer Vielzahl von Pellets besteht, die in einen Bindemittel zusammengehalten werden. Die Pellets weisen im Kern einen Wirkstoff und einen osmotisch aktiven Modulator, z. B. NaCl oder eine organische Säure, auf. Die Pelletkerne werden mit unterschiedlich dicken Überzügen, z. B. aus (Meth)acrylat-Copolymeren mit quaternären Ammoniumgruppen, versehen. Zur Reduzierung der Permeabilität enthalten die Überzüge noch hydrophobe Substanzen, z. B. Fettsäuren, in Mengen von 25 Gew.-% oder darüber. Die multipartikuläre Arzneiform setzt sich durch eine den enthaltenen Wirkstoff in einer Vielzahl von Pulsen frei, die der Anzahl der unterschiedlich dick überzogenen Pelletpopulationen entspricht.

EP 1 064 938 A1 beschreibt eine Arzneiform, die im Kern einen Wirkstoff und ein oberflächenaktive Substanz (Surfactant) aufweist. Der Kern kann zusätzlich eine organische Säure enthalten und ist überzogen mit (Meth)acrylat-Copolymeren mit quaternären Ammoniumgruppen. Es werden „gepulste“ Freigabekurven erhalten. Treppenartige Freigabekurven können durch die Kombination unterschiedlich überzogener Pellets in einer Arzneiform erhalten werden.

WO 01/13895 beschreibt bimodale Freigabesysteme für Wirkstoffe mit sedativ hypnotischer Wirkung. Die Freigabepprofile werden durch Mischungen verschiedener Pelletpopulationen realisiert.

WO 01/37815 beschreibt mehrschichtige Freigabesysteme zur gesteuerten, pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen. Dabei ist eine innere Membran vorhanden, die durch die im Kern vorhandene Wirkstoffformulierung aufgelöst werden kann.

Weiterhin ist eine äußere Membran vorhanden, die zusätzlich eine porenbildende Substanz aufweist.

WO 01/58433 beschreibt mehrschichtige Freigabesysteme zur gesteuerten, pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen. Dabei ist der Wirkstoff im Kern enthalten und wird von einer darmsaftlöslichen Polymermembran umgeben. Eine äußere Membran besteht aus einer Mischung eines darmsaftlöslichen Polymers mit einem wasserunlöslichen Polymer in definierten Mengenbereichen. Zwischen der inneren und der äußeren Membran kann sich eine Zwischenschicht befinden, die eine organische Säure enthält.

## Aufgabe und Lösung

Ausgehend von EP-A 0 436 370 und WO 00/19984 sollte eine Arzneiform entwickelt werden, die es erlaubt die Permeabilität von Filmüberzügen durch intrinsische Modulation zu beeinflussen, so dass Freigabepprofile mit Verläufen nullter Ordnung, erster Ordnung, erster Ordnung mit einsetzender Beschleunigungsphase, langsam-schnell, schnell-langsam individuell je nach Wirkstoff und therapeutischen Bedarf eingestellt werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine

Mehrschichtige Arzneiform für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung, enthaltend im wesentlichen

- a) optional einen neutralen Kern (Nonpareilles),
- b) eine innere Kontrollschicht, enthaltend eine modulatorisch wirkende Substanz, die in eine die Abgabe der modulatorischen Substanz beeinflussende Matrix eingebettet ist, die pharmazeutisch verwendbare Polymere, Wachse, Harze und/oder Proteine sowie gegebenenfalls einen Wirkstoff enthält,
- c) eine Wirkstoffschicht, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls eine modulatorisch wirkende Substanz,
- d) eine äußere Kontrollschicht, enthaltend zu mindestens 60 Gew.-% ein oder eine Mischung aus mehreren (Meth)acrylatcopolymeren, aus 98 bis 85 C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der (Meth)acrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% Methacrylatmonomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im

Alkylrest, und gegebenenfalls bis zu 40 Gew.-% weitere pharmazeutisch verwendbare Polymere,

wobei die Schichten zusätzlich und in an sich bekannter Weise pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten können.

### **Ausführung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung, enthaltend im wesentlichen, einen optionalen Kern a) und die Schichten b), c) und d). Zusätzlich können noch übliche Topcoatschichten, die z. B. pigmentiert sein können, vorhanden sein.

#### **Optionaler Kern a)**

Es kann ein neutraler Kern (Nonpareilles) vorhanden sein.

#### **Die innere Kontrollschicht b)**

Die innere Kontrollschicht, enthält eine modulatorisch wirkende Substanz, die in eine die Abgabe der modulatorischen Substanz beeinflussende Matrix eingebettet ist, die pharmazeutisch verwendbare Polymere, Wachse, Harze und/oder Proteine enthält bzw. aus diesen besteht und zusätzlich gegebenenfalls einen Wirkstoff enthalten kann. Zur Unterstützung der Formulierung können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Weichmacher, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, Stärke und deren Derivate, Zucker und/oder Solubilisatoren beigemischt sein.

Geeignete Herstellungsverfahren für die innere Kontrollschicht b) sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder, falls ein optionaler Kern a) vorhanden ist, durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kerne (Nonpareilles).

Die innere Kontrollschicht b), beeinflusst die Abgabe der modulatorisch wirkenden Substanz und des gegebenenfalls enthaltenen Wirkstoffs aus der Kernschicht. Die innere Kontrollschicht besteht aus pharmazeutisch verwendbaren Polymeren, Wachsen, Proteinen und/oder sonstigen pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen.

Geeignet sind z. B. die folgenden Polymere:

Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat, Copolymere aus Ethylacrylat, Methylacrylat, Butylmethacrylat und Methacrylsäure

Polyvinylpyrrolidone (PVP), Polyvinylalkohole, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Graft-Copolymer (Kollicoat®), Stärke und deren Derivate, Polyvinylacetatphthalat (PVAP, Coateric®), Polyvinylacetat (PVAc, Kollicoat), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (Kollidon® VA64), Vinylacetat :



Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC : CRA, Kollicoat® VAC), Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht über 1000 (g/mol) und/oder Shelllack,

Cellulosen wie z. B. anionische Carboxymethylcellulose und deren Salze (CMC, Na-CMC, Ca-CMC, Blanose, Tylopur), Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcell®), Hydroxyethylcellulose (HEC, Klucel), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Pharmacoat, Methocel, Sepifilm, Viscontran, Opadry,), Hydroxymethylethylcellulose (HEMC), Ethylcellulose (EC, Ethocel®, Aquacoat®, Surelease®), Methylcellulose (MC, Viscontran, Tylopur, Methocel), Celluloseester, Celluloseglycolat, Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimeliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP, HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF).

Die innere Kontrollschicht b) kann bevorzugt aus einem Polymeren bestehen bzw. ein solches enthalten, das wasserunlöslich oder in Wasser nur quellbar ist.

Die innere Kontrollschicht kann aus einem Wachs, wie z. B. Carnaubawachs, und/oder Bienenwachs bestehen bzw. dieses enthalten.

Die innere Kontrollschicht kann das Harz Shellack enthalten bzw. daraus bestehen.

Die innere Kontrollschicht kann ein Protein, wie z. B. Albumin, Gelatine, Zein, Gluten, Kollagen und/oder Lektine enthalten bzw. daraus bestehen. Das Protein der inneren Kontrollschicht soll bevorzugter Weise keine therapeutische Funktion, wie dies bei Protein- oder Peptidwirkstoffen der Fall ist, aufweisen, damit sich die technischen Effekte der Wirkstoffschicht c) auf der einen Seite und der inneren Kontrollschicht b), sofern diese einen Wirkstoff enthält, auf der anderen Seite nach Möglichkeit nicht überlagern.

## **Modulatorisch wirkende Substanzen**

Erfindungsgemäß zu verwendende modulatorisch wirkende Substanz können ein Molekulargewicht unter 500 aufweisen, in fester Form vorliegen und ionogen sein.

Bevorzugt ist die modulatorisch wirkende Substanz wasserlöslich.

Die modulatorisch wirkende Substanz kann z. B. eine organische Säure oder das Salz einer organischen oder anorganischen Säure sein.

Die modulatorisch wirkende Substanz kann z. B. Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Laurylschwefelsäure, ein Salz dieser Säuren oder ein Salz aus folgenden Anionen sein: Taurochlolat und andere Cholate, Chloride, Acetate, Lactate, Phosphate und/oder Sulfate.

## **Funktionsweise der Komponenten untereinander**

Die Funktionsweise der modulatorisch wirkenden Substanz in der mehrschichtigen Arzneiform kann in etwa wie folgt beschrieben werden: Na-Succinat (Bernsteinsäure), Na-Acetat und Zitronensäure beschleunigen die Wirkstoffabgabe.

NaCl und Na-Citrat verlangsamen die Wirkstoffabgabe.

Enthält die Wirkstoffschicht c) zusätzlich zur inneren Kontrollschicht b) eine modulatorisch wirkende Substanz, so bestimmt sich die Wirkstoffabgabe zunächst durch die in der äußeren Schicht, der Wirkstoffschicht c), enthaltenen

modulatorisch wirkenden Substanz. Ist diese weitgehend verbraucht, setzt die Wirkung der modulatorisch wirkenden Substanz in der inneren Schicht, der inneren Kontrollschicht b), ein und bestimmt die weitere Wirkstoffabgabe.

Durch die Kombination unterschiedlicher Mengen einer und/oder verschiedener modulatorisch wirkender Substanzen in beiden Schichten lassen sich die verschiedenen Wirkstoffabgabepprofile an den Wirkstoff bzw. das therapeutische Ziel anpassen. Hinzu kommt noch die Wirkung der Matrix selbst, die ihrerseits wiederum die Abgabe der modulatorisch wirkenden Substanz steuert.

Die Menge der Wirkstoffabgabe wird im wesentlichen durch die äußere Kontrollschicht d) gesteuert. Enthält die innere Kontrollschicht zusätzlich einen Wirkstoff, kann diese zur Justierung des Wirkstoffabgabeprofils gegen Ende der Wirkstoffabgabe genutzt werden.

Enthalten die Wirkstoffe selbst ionische Gruppen bzw. liegen in der Salzform vor, so kann der Wirkstoff selbst die Wirkung der modulatorisch wirkenden Substanz bzw. Substanzen dahingehend beeinflussen, daß diese abgeschwächt oder verstärkt wird. Diese Interaktion kann als weiteres Steuerungselement genutzt werden.

### **Die Wirkstoffschicht c)**

Die Wirkstoffschicht c), enthält einen pharmazeutischen Wirkstoff, sowie gegebenenfalls eine modulatorisch wirkende Substanz, die mit der modulatorisch wirkende Substanz der Kernschicht identisch oder verschieden sein kann.

## Wirkstoffe

Die erfindungsgemäße mehrschichtige Arzneiform ist im Prinzip für beliebige Wirkstoffe geeignet. Gebräuchliche Arzneistoffe sind in Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Wirkstoffe bzw. Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Diese pharmazeutisch aktiven Substanzen können einer oder mehrerer Wirkstoffklassen angehören, wie ACE-Hemmer, Adrenergika, Adrenocortikosteroide, Aknetherapeutika, Aldose-Reduktase-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Alpha-Glucosidasehemmer, Alpha 1- Antagonisten, Mittel gegen Alkoholabusus, Aminosäuren, Amöbizide, Anabolika, Analeptika, Anaesthetika-Zusätze, Anaesthetika (nicht inhalativ), Anaesthetika (lokal),

Analgetika, Androgene, Anginatherapeutika, Antagonisten, Antiallergika,  
 Antiallergika wie PDE-Hemmer, Antiallergika zur Asthmabehandlung, Weitere  
 Antiallergika (z.B. Leukotrienantagonisten, Antianämika, Antiandrogene,  
 Antianxiolytika, Antiarthritika, Antiarrhythmika, Antiatheriosklerotika, Antibiotika,  
 Anticholinergika, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika,  
 Antidiuretika, Antidots, Antiemetika, Antiepileptika, Antifibrinolytika,  
 Antiepileptika, Antihelminthika, Antihistaminika, Antihypotensiva,  
 Antihypertensiva, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantien,  
 Antimykotika, Antiöstrogene, Antiöstrogene (Nicht-Steroide), Antiparkinson-  
 Mittel, Antiphlogistika, Antiproliferative Wirkstoffe, Antiprotozoen Wirkstoffe,  
 Antirheumatika, Antischistosomizide, Antispasmolytika, Antithrombotika,  
 Antitussiva, Appetitzügler, Arteriosklerosemittel, Bakteriostatika, Betablocker,  
 Betarezeptorenblocker, Bronchodilatoren, Carboanhydrase-Hemmer,  
 Chemotherapeutika, Choleretika, Cholinergika, Cholinergische Agonisten,  
 Cholinesterase-Hemmer, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa, Diuretika,  
 Ektoparasitizide, Emetika, Enzyme, Enzym-Hemmer, Enzyminhibitoren,  
 Wirkstoffe gegen Erbrechen, Fibrinolytika, Fungistatika, Gichtmittel,  
 Glaukomtherapeutika, Glucocorticoide, Glucocortikosteroide, Hämostatika,  
 Herzglykoside, Histamin H2-Antagonisten, Hormone und deren Hemmstoffe,  
 Immuntherapeutika, Kardiotonika, Kokkidiostatika, Laxantien, Lipidsenker,  
 Magen-Darmtherapeutika, Malariatherapeutika, Migränemittel, Mikrobiozide,  
 Morbus Crohn, Metastasenhemmer, Migränemittel, Mineralstoffpräparate,  
 Motilitätssteigernde Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Neuroleptika, Wirkstoffe zur  
 Behandlung der Oestrogene, Osteoporose, Otologika, Parkinsonmittel,  
 Phytopharmaka, Protonenpumpenhemmer, Prostaglandine, Wirkstoffe zur  
 Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, Wirkstoffe zur Behandlung des  
 Pruritus, Psoriasis Wirkstoffe, Psychopharmaka, Radikalfänger, Renin-  
 Antagonisten, Schilddrüsentherapeutika, Wirkstoffe zur Behandlung von  
 Seborrhoe, Wirkstoffe gegen Seekrankheit, Spasmolytika, alpha- und beta-

Sympatomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tranquilizer, Ulkustherapeutika, Weitere Ulkustherapeutika, Mittel zur Behandlung der Urolithiasis, Virustatika, Vitamine, Zytokine, Wirkstoffe für die Kombinationstherapie mit Zytostatika, Zytostatika.

## Wirkstoffe


Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Acetylsalicylsäure, Abacavir, Aceclofenac, Aclarubicin, Acyclovir, Actinomycin, Adalimumab, Adefovir, Adefovirdipivoxil, Adenosylmethionin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Agalsidase alpha, Agalsidase beta, Alemtuzumab, Almotriptan, Alphacept, Allopurinol, Almotriptan, Alosetron, Alprostadil, Amantadin, Ambroxol, Amisulprid, Amlodipin, Amoxicillin, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Amprenavir, Anakinra, Anastrozol, Androgen und Androgenderivate, Apomorphin, Aripiprazol, Arsentrioxid, Artemether, Atenolol, Atorvastatin, Atosiban, Azathioprin, Azelainsäure, Barbitursäurederivate, Balsalazid, Basiliximab, Beclapermin, Beclomethason, Bemiparin, Benzodiazepine, Betahistin, Bexaroten, Bezafibrat, Bicalutamid, Bimatoprost, Bosentan, Botulinumtoxin, Brimonidin, Brinzolamid, Budesonid, Budipin, Bufexamac, Bumetanid, Buprenorphin, Bupropion, Butizin, Calcitonin, Calciumantagonisten, Calciumsalze, Candesartan, Capecitabin, Captopril, Carbamazepin, Carifenacin, Carvedilol, Caspofungin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalosporine, Cefditoren, Cefprozil, Celecoxib, Cepecitabin, Cerivastatin, Cetirizin, Cetorelix, Cetuximab, Chenodeoxycholsäure, Choriogonadotropin, Ciclosporin, Cidofovir, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Clopidogrel, Codein, Coffein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cotrimoxazol, Cumarin und Cumarinderivate, Darbepoetin, Cysteamin, Cystein, Cytarabin,

Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin, Daclizumab, Dalfopristin,  
 Danaparoid, Dapiprazol, Darbepoetin, Defepripron, Desipramin, Desirudin,  
 Desloaratadin, Desmopressin, Desogestrel, Desonid, Dexibuprofen,  
 Dexketoprofen, Disoproxil, Diazepam und Diazepamderivate, Dihydralazin,  
 Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipivoxil, Dipyridarnoi,  
 Dolasetron, Domperidon und Domperidanderivate, Donepzil, Dopamin,  
 Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Diclofenac, Divalproex, Dronabinol,  
 Drospirenon, Drotrecogin alpha, Dutasterid, Ebastin, Econazol, Efavirenz,  
 Eletripan, Emidastin, Emtricitabin, Enalapril, Encepur, Entacapon, Enfurvritid,  
 Ephedrin, Epinephrin, Eplerenon, Epoetin und Epoetinderivate, Eprosartan,  
 Eptifibatid, Ertapenem, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate,  
 Etanercept, Ethenzamid, Ethinöstradiol, Etofenamat, Etofibrat, Etofillin,  
 Etonogestrel, Etoposid, Exemestan, Ezetimib, Famciclovir, Famotidin,  
 Faropenandaloxat, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Fexofenadin,  
 Finasterid, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin,  
 Flurbiprofen, Flupirtin, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Fomivirsin,  
 Fondaparinux, Formoterol, Fosfomicin, Frovatriptan, Furosemid, Fusidinsäure,  
 Gadobenat, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir, Ganirelix, Gatifloxacin,  
 Gefitinib, Gemfibrozil, Gentamicin, Gepiron, Gestagen und Gestagenderivate,  
 Ginkgo, Glatiramer, Glibenclamid, Glipizide, Glucagon, Glucitol und  
 Glucitolclerivate, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glykosidantibiotika, ,  
 Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin,  
 Grepafloxacin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Gyrasehemmer, Hämin,  
 Halofantrin, Haloperidol, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Heparin und  
 Heparinderivate, Herzglykoside, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid  
 und Hydrochlorothiazidderivate, Hydroxyomeprazol, Hydroxyzin, Ibiritumomab,  
 Ibuprofen, Idarubicin, Ifiximab, Ifosfamid, Iloprost, Imatinib, Imidapril,  
 Imiglucerase, Imipramin, Imiquimod, Imidapril, Indometacin, Indoramin,  
 Infliximab, Insulin, Insulin glargin, Interferone, Irbesartan, Irinotecan, Isoconazol,

Isoprenalin, Itraconazol, Ivabradine, Jod und Jodderivate, Johanniskraut,  
 Kaliumsalze, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol,  
 Laronidase, Latanoprost, Leflunomid, Lepirudin, Lercanidipin, Leteprinin,  
 Letrozol, Levacetylmethadol, Levetiracetam, Levocetirizin, Levodopa,  
 Levodropropicin, Levomethadon, Licofelone, Linezolid, Lipinavir, Liponsäure und  
 Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lodoxamid, Lomefloxacin,  
 Lomustin, Loperamid, Lopinavir, Loratadin, Lornoxicam, Losartan, Lumefantrin,  
 Lutropine, Magnesiumsalze, Makrolidantibiotika, Mangafodipir, Maprotilin,  
 Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam,  
 Memantin, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid,  
 Metamizol, Metformin, Methadon, Methotrexat, Methyl-(5-amino-4-oxopentanoat),  
 Methylinaloxon, Methylnaltrexone, Methylphenidat, Methylprednisolon,  
 Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Mibefradil,  
 Miconazol, Mifepriston, Miglitol, Miglustad, Minocyclin, Minoxidil,  
 Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Modafinil, Moexipril, Montelukast,  
 Moroctocog, Morphinane, Morphin und Morphinderivate, Moxifloxacin,  
 Mutterkornalkaloide, Nalbuphin, Naloxon, Naproxen, Naratriptan, Narcotin,  
 Natamycin, Nateglidin, Nebivolol, Nefazodon, Nelfinavir, Neostigmin,  
 Neramexan, Nevirapin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure,  
 Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nesiritid, Nisoldipin, Norfloxacin,  
 Novaminsulfon, Noscipin, Nystatin, Ofloxacin, Oktotide, Olanzapin,  
 Olmesartan, Olsalazin, Oseltamivir, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron,  
 Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol, Oxacillin, Oxaliplatin, Oxaprozin,  
 Oxcarbazepin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Palivizumab, Palonosetron,  
 Pantoprazol, Paracetamol, Parecoxib, Paroxetin, Pegaspargase, Peg-Interferon,  
 Pegfilgrastim, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin,  
 Pentoxifyllin, Peptidantibiotika, Perindopril, Perphenazin, Pethidin,  
 Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Phenylbuttersäure, Phenytoin,  
 Phenothiazine, Phenserin, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimecrolimus, Pimozid,




Pindolol, Pioglitazon, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Pirlindol,  
 Piroxicam, Pramipexol, Pramlintide, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin,  
 Propiverin, Propranolol, Propionsaurederivate, Propyphenazon, Prostaglandine,  
 Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Quinupristin,  
 Ramipril, Ranitidin, Rabeprazol, Raloxifen, Ranolazine, Rasburicase,  
 Reboxetin, Repaclinide, Reproterol, Reserpin, Revofloxacin, Ribavirin,  
 Rifampicin, Riluzole, Rimexolon, Risedronat, Risperidon, Ritonavir, Rituximab,  
 Rivastimen, Risatriptan, Rofecoxib, Ropinirol, Ropivacain, Rosiglitazon,  
 Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rosuvastatin, Rutosid und  
 Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salicylate, Salmeterol, Saperconazole,  
 Schilddrüsenhormone, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralin,  
 Sevelamer, Sibutramin, Sildenafil, Silikate, Simvastatin, Sirolimus, Sitosterin,  
 Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril,  
 Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam,  
 Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan,  
 Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Tadalafil, Taliolol, Talsaclidin,  
 Tamoxifen, Tasonermin, Tazaroten, Tegafur, Tegaserod, Telithromycin,  
 Telmisartan, Temoporfin, Temozolomid, Tenatoprazol, Tenecteplase,  
 Teniposid, Tenofovir, Tenoxicam, Teriparatid, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin,  
 Terfenadin, Teriparatid, Terlipressin, Tertatolol, Testosteron und  
 Testosteronderivate, Tetracycline, Tetryzolin, Tezosentan, Theobromin,  
 Theophyllin, Theophyllinderivate, Thiamazol, Thiotepa, Thr.  
 Wachstumsfaktoren, Tiagabin, Tiaprid, Tibolon, Ticlopidin, Tilidin, Timolol,  
 Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tiotropium, Tioxolon, Tirazetam, Tiropramid,  
 Trofiban, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison,  
 Tolterodin, Topiramat, Topotecan, Torasemid, Tramadol, Tramazolin,  
 Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trastuzumab, Travoprost, Trazodon,  
 Trepostinil, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol,  
 Trifluridin, Trimetazidine, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin ,



Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Trovafloxacin, Troxerutin, Tulobuterol, Trypsine, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin Ursodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecoxib, Valganciclovir, Valproinsäure, Valsartan, Vancomycin, Vardenafil, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Verteporfin, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Voriconazol, Warfarin, Xantinolnicotinat, Ximelagatran, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zaleplon, Zanamivir, Zidovudin, Ziprasidon, Zoledronsäure, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.



### Die äußere Kontrollschicht d)


Die äußere Kontrollschicht d), enthält zu mindestens 60, bevorzugt mindestens 80, besonders bevorzugt 90 bis 100 Gew.-% ein oder eine Mischung aus mehreren (Meth)acrylatcopolymeren, aus 98 bis 85 C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der (Meth)acrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% Methacrylatmonomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest, und gegebenenfalls bis zu 40, bevorzugt bis 20, insbesondere 0 bis 10 Gew.-% weitere pharmazeutisch verwendbare Polymere. Besonders bevorzugt sind jedoch keine weiteren pharmazeutisch verwendbare Polymere enthalten. Die Angaben zu den Gew.-% der oben genannten Polymere in der äußeren Kontrollschicht d) berechnen sich dabei ohne Berücksichtigung eventuell zusätzlich enthaltener pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe.

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomergemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und

15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.


Bevorzugte C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.



Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS).



Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Gegebenenfalls können in der äußeren Kontrollschicht d) bis zu 40, bevorzugt bis 20, insbesondere 0 bis 10 Gew.-% weitere pharmazeutisch verwendbare Polymere enthalten sein.

Geeignete Polymere sind z. B.:

Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat, Copolymere aus Ethylacrylat, Methylacrylat, Butylmethacrylat und Methacrylsäure

Polyvinylpyrrolidone (PVP), Polyvinylalkohole, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Graft-Copolymer (Kollicoat®), Stärke und deren Derivate, Polyvinylacetatphtalat (PVAP, Coateric®), Polyvinylacetat (PVAc, Kollicoat), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (Kollidon® VA64), Vinylacetat : Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC : CRA, Kollicoat® VAC), Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht über 1000 (g/mol), Chitosan, ein (Meth)acrylatcopolymer, bestehend aus 20 – 40 Gew.-% Methylmethacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure, eine vernetzte und/oder unvernetzte Polyacrylsäure, ein Na-Alginat, und/oder ein Pektin,

Cellulosen wie z. B. anionische Carboxymethylcellulose und deren Salze (CMC, Na-CMC, Ca-CMC, Blanose, Tylopur) , Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcell®), Hydroxyethylcellulose (HEC, Klucel), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Pharmacoat, Methocel, Sepifilm, Viscontran, Opadry,), Hydroxymethylcellulose (HEMC), Ethylcellulose (EC, Ethocel®, Aquacoat®, Surelease®), Methylcellulose (MC, Viscontran, Tylopur,

Methocel), Celluloseester, Celluloseglycolat, Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetas, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimeliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP, HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF).



### **Schichtdicken und Gewichtsanteile**

#### Optionaler Kern a)

Falls neutrale Kerne (Nonpareilles) als Träger verwendet werden, können diese im Bereich eines mittleren Durchmessers von etwa 50 bis 1500 µm liegen.

#### Innere Kontroll-Schicht b)

Die innere Kontrallschicht enthält

- a) eine modulatorisch wirkende Substanz,
- b) pharmazeutisch verwendbare Polymere, Wachse, Harze und/oder Proteine
- c) optional einen Wirkstoff



b) kann im Verhältnis zu a) 5 bis 400, bevorzugt 10 bis 200 Gew.-% betragen.

c) kann im Verhältnis zu a) und b) in Mengen von 10 bis 100 Gew.-% vorliegen.

#### Wirkstoff-Schicht c)

Die Wirkstoff-Schicht c) kann 10 bis 400, bevorzugt 50 bis 200 Gew.-% bezogen auf die Kernschicht a) und die innere Kontroll-Schicht b) ausmachen.

### Äußere Kontroll-Schicht d)

Die äußere Kontroll-Schicht d) kann einen Gewichtsanteil von 2,5 bis 100, bevorzugt 10 bis 70, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-% bezogen auf die Kernschicht a), die innere Kontroll-Schicht b) und die Wirkstoffschicht c) aufweisen. Die Schichtdicke beträgt etwa 4 bis 150, insbesondere 15 bis 75, besonders bevorzugt 30 bis 70  $\mu\text{m}$ .

### **Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe**

Die Schichten a), b), c) und d) können zusätzlich und in an sich bekannter Weise pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten..

Der erfindungsgemäßen Formulierung werden bevorzugt bei der Herstellung der Granulate oder Pulver pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, gelegentlich auch als übliche Zuschlagstoffe bezeichnet, hinzugefügt. Grundsätzlich müssen natürlich alle eingesetzten Substanzen toxikologisch unbedenklich und insbesondere in Arzneimitteln ohne Risiko für Patienten zu verwenden sein.

Einsatzmengen und Verwendung der pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe in Arzneimittelüberzügen oder Beschichtungen sind dem Fachmann geläufig. Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe oder Zuschlagstoffe können z. B. Trennmittel, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Porenbildner, Penetrationsförderer, Glanzmittel, Aromastoffe oder Geschmacksmittel sein. Sie dienen als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten oder sie erreichen in der Arzneiform zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften. Sie werden den Polymerzubereitungen vor der Verarbeitung zugesetzt und können die Permeabilität der Überzüge beeinflussen, was ggf. als zusätzlicher Steuerparameter genutzt werden kann.

Trennmittel:

Trennmittel besitzen in der Regel lipophile Eigenschaften und werden in der Regel den Sprühsuspensionen zugesetzt. Sie verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befilmung. Bevorzugt werden Talkum, Mg- oder Ca - Stearat, gemahlene Kieselsäure, Kaolin oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB - Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Übliche Einsatzmengen für Trennmittel liegen zwischen 0,5 bis 100 Gew.-% bezogen auf das Kerngewicht.

Pigmente:

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente sind insbesondere solche Pigmente, die wenn sie der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion direkt zugesetzt werden, z. B. durch Einrühren, in üblichen Anwendungsmengen von z. B. 20 bis 400 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht des (Meth)acrylat-Copolymeren zur Destabilisierung der Dispersion, Koagulation, zu Entmischungserscheinungen oder ähnlich unerwünschten Effekten führen. Weiterhin sind die zu verwendenden Pigmente natürlich nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke geeignet. Siehe dazu z. B. auch: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980.

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente können z. B. Aluminiumoxidpigmente sein. Unverträgliche Pigmente sind z. B., Gelborange , Cochenillerotlack, Farbpigmente auf Basis von Aluminiumoxid bzw Azofarbstoffen, Sulfonsäurefarbstoffe, Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10),



Erythrosin (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brilliantsäuregrün (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Die angegebenen E-Nummern der Pigmente beziehen sich auf eine EU-Nummerierung. Siehe dazu auch „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978);

Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980. Die FD&C-Nummern beziehen sich auf die Zulassung in Food, Drugs und Cosmetics durch U.S. Food and Drug Administration (FDA) beschrieben in: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

### Weichmacher

Weitere Zuschlagstoffe können auch Weichmacher sein. Übliche Mengen liegen zwischen 0 und 50, bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% bezogen z. B. auf das (Meth)acrylatcopolymer der äußeren Schicht d).

Weichmacher können je nach Typ (lipophil oder hydrophil) und zugesetzter Menge die Funktionalität der Polymerschicht beeinflussen. Weichmacher erreichen durch physikalische Wechselwirkung mit dem Polymeren eine Absenkung der Glasübergangstemperatur und fördern in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge die Verfilmung. Geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20.000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen.

Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Succroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 200 bis 12.000. Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat (TEC), Acetyltriethylcitrat (ATEC) und Dibutylsebacat (DBS). Weiterhin zu nennen sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssige Ester wie Citrate, Phthalate, Sebacate oder Rizinusöl. Bevorzugt werden Zitronensäure- und Sebacinsäureester verwendet.

Die Zugabe der Weichmacher zur Formulierung kann in bekannter Weise, direkt, in wäßriger Lösung oder nach thermische Vorbehandlung der Mischung vorgenommen werden. Auch können Mischungen von Weichmachern eingesetzt werden.

### **Verfahren zur Herstellung einer mehrschichtigen Arzneiform**


Die mehrschichtige Arzneiform kann in an sich bekannter Weise mittels üblicher pharmazeutischer Verfahren wie direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln bzw. Kerne (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln, mittels Sprühverfahren oder Wirbelschichtgranulation hergestellt werden. Das Auftragen der äußeren Kontrollschicht d) kann nach bekannten und üblichen Verfahren, wie z. B. Sprühauftrag von Polymerlösungen oder Polymerdispersionen erfolgen.

### **Mögliche Freisetzungseigenschaften**


Die mehrschichtige Arzneiform eignet sich insbesondere, um spezielle Wirkstoff-Freisetzungseigenschaften zu realisieren. Zu nennen sind Wirkstoff-

Freisetzungsscharakteristiken nullter Ordnung (linear), 1. Ordnung (beschleunigt), schnell-langsam-, langsam-schnell-Freisetzungsscharakteristiken.

### **Darreichungsformen/Verwendungen**



Die erfindungsgemäßen mehrschichtigen Arzneiformen liegen zunächst in Form von Tabletten oder Pellets vor. Diese können wiederum als Bestandteil einer multipartikulären Arzneiform, von pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets, Brausetabletten oder Trockensäften verwendet werden. Erfindungsgemäß multipartikuläre Arzneiformen können insbesondere auch Mischungen von formulierten Pellets beinhalten, die verschiedene Wirkstoffe enthalten. Weiterhin können erfindungsgemäße multipartikuläre Arzneiformen mit ein und demselben Wirkstoff beladene Pelletpopulationen enthalten, die unterschiedlich formuliert sind und unterschiedliche Freisetzungsprofile aufweisen. Auf diese Weise kann man gemischte Freisetzungsprofile von einem oder mehreren Wirkstoffen erreichen und über die Mischungen eine nochmals feinere Anpassung für die gewünschte Therapie vornehmen.



## BEISPIELE

EUDRAGIT® RS = Copolymer aus 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid, 30%-ige Dispersion ; EUDRAGIT® RS 30D = 30%-ige Dispersion;  
 EUDRAGIT® RS PO = Pulverförmiges Produkt;  
 EUDRAGIT® NE 30D= Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Ethylacrylat,

### Beispiele 1 – 5 (nicht erfindungsgemäß)

Um den Einfluß verschiedener modulatorisch wirkender Substanzen auf die äußere Kontrollschicht d) zu prüfen, wurden Pellets ohne eine die Abgabe der modulatorisch wirkenden Substanz beeinflussende Matrix hergestellt. Als Vergleich dienen Pellets ohne modulatorisch wirkende Substanz mit mikrokristalliner Cellulose (Beispiel 5). Auf diese Weise können Effekte wie eine beschleunigte oder eine verlangsamte Wirkstoffabgabe unabhängig Matrix festgestellt werden.

Auf 700 g Kernmaterial werden in einem Dragierkessel eine Mischung aus 1290 g Theophyllin Pulver, 65 g Kollidon 25 und 6,5 g Aerosil 200 aufgestreut und durch gleichzeitiges Sprühen einer Lösung aus 33 g Theophyllin und 10 Kollidon 25 in 500 g demineralisiertem Wasser an das Kernmaterial gebunden. Auf 600 g der so hergestellten Theophyllin Pellets mit nicht retardiertem Modulator Kern wird in einer Wirbelschichtanlage eine Sprühsuspension aus 400 g EUDRAGIT RS 30 D (entsprechend 120 g Polymer), 60 g Talkum, 24 g Triethylcitrat, 0,6 g Eisenoxid Gelb und 538,3 g demineralisiertem Wasser

aufgetragen. Die aufgetragene Polymermenge entspricht somit 20 % des Ausgangsmaterials.

Die unter Beispiel 1 – 5 hergestellten Pellets wurden in einem USP Dissolutionstester in einem PhEur Phosphatpuffer pH 6.8 hinsichtlich Wirkstoffabgabe untersucht:

Beispiel	1	2	3	4	5
Kernschicht a)	Natrium-Acetat Kristalle	Natrium- Chlorid Kristalle	Natrium- Succinat Kristalle	Zitronen- Säure Kristalle	Mikro- Kristalline Cellulose Granulat
Innere Kontroll- Schicht b)	--	--	--	--	--
Wirkstoff- Schicht c)	Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin
Äußere Kontroll- Schicht d)	EUDRAGIT RS 30 D	EUDRAGIT RS 30 D	EUDRAGIT RS 30 D	EUDRAGIT RS 30 D	EUDRAGIT RS 30 D
Zeit [Std.]					
0	0	0	0	0	0
0,5	3,1	0,4	7,0	6,3	1,8
1	5,4	1,1	13,2	10,2	3,0
2	9,2	2,1	28,2	18,1	5,2
4	14,8	3,9	65,9	35,1	11,6
6	20,1	5,5	77,9	51,0	20,7
8	25,0	7,1	89,7	66,8	30,9
10	29,1	8,4	96,3	80,0	42,7

Die Freigabewerte zeigen den für Diffusionsprozesse charakteristischen Verlauf 1. Ordnung. Ohne eine Kontrolle der Modulatorfreisetzung ergibt sich also sehr schnell ein Gleichgewicht im Überzogenen Pellet, welches die Permeabilität des Endüberzugs zu Beginn der Freigabe endgültig einstellt.

Das Freigabeprofil der Pellets mit mikrokristalliner Cellulose (Bsp. 5) liegt zwischen denen mit Natriumacetat und Natriumchlorid. Damit ergibt sich für Natriumacetat, Zitronensäure und Natriumsuccinat eine beschleunigende Wirkung und für Natriumchlorid eine reduzierende Wirkung.

#### Beispiel 6 „Linear (Nullte Ordnung)“

1000 g Natriumchlorid werden in einem Zwangsmischer mit 300 g EUDRAGIT® NE 30 D (entsprechend 100 g Copolymer) granuliert


Auf 700 g der so hergestellten Kerne mit retardierter Modulatorabgabe werden in einem Dragierkessel eine Mischung aus 1290 g Theophyllin Pulver, 65 g Kollidon 25 und 6,5 g Aerosil 200 aufgestreut und durch gleichzeitiges Sprühen einer Lösung aus 33 g Theophyllin und 10 Kollidon 25 in 500 g demineralisiertem Wasser an das Kernmaterial gebunden.

Auf 600 g der so hergestellten Theophyllin Pellets mit retardiertem Modulator Kern werde in einer Wirbelschichtanlage eine Sprühsuspension aus 400 g EUDRAGIT® RS 30 D (entsprechend 120 g Polymer), 60 g Talkum, 24 g Triethylcitrat, 0,6 g Eisenoxid Gelb und 538,3 g demineralisiertem Wasser aufgetragen.

Die Freigabekurve zeigt einen Verlauf 0. Ordnung d.h. sie ist nahezu linear.


### Beispiel 7 „Schnell / Langsam“

500 g Natriumchlorid werden in einem Zwangsmischer mit 500 g EUDRAGIT® RS PO (Copolymer-Pulver) gemischt, und nach Zugabe von 100 g Triethylcitrat bei einer Temperatur von 70°C schmelzgranuliert.




Auf 700 g der so hergestellten Kerne mit retardierter Modulatorabgabe werden in einem Dragierkessel eine Mischung aus 1100 g Theophyllin Pulver, 190 g Natrium-Succinat, 65 g Kollidon 25 und 6,5 g Aerosil 200 aufgestreut und durch gleichzeitiges sprühen einer Lösung aus 33 g Theophyllin und 10 Kollidon 25 in 500 g demineralisiertem Wasser an das Kernmaterial gebunden.

Auf 600 g der so hergestellten Theophyllin Pellets mit retardiertem Modulator Kern werden in einer Wirbelschichtanlage eine Sprühsuspension aus 400 g EUDRAGIT® RS 30 D (entsprechend 120 g Polymer), 60 g Talkum, 24 g Triethylcitrat, 0,6 g Eisenoxid Gelb und 538,3 g demineralisiertem Wasser aufgetragen. Die aufgetragene Polymermenge entspricht somit 20 % des Ausgangsmaterials.




Ca. 40 % des Wirkstoffes werden innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden sehr schnell linear abgegeben. Danach verlangsamt sich die Freigabe schlagartig in eine deutlich verzögerte, wobei die Verbleibenden 60% Wirkstoff über einen Zeitraum von 10 Stunden linear abgegeben werden.

### Beispiel 8 „Langsam / Schnell“



200 g Glycerinmonostearat und 300 g Carnaubawachs werden bei auf 70 °C geschmolzen. Dazu werden 250 g Natriumacetat gemischt. Diese Schmelze wird in einer Wirbelschichtanlage nach gängigem Schmelzcoatingverfahren auf 700 g Neutrapellets (Nonpareilles) aufgebracht.

Auf 700 g der so hergestellten Kerne mit retardierter Modulatorabgabe werden in einem Dragierkessel eine Mischung aus 1100 g Theophyllin Pulver, 190 g Natriumchlorid, 65 g Kollidon 25 und 6,5 g Aerosil 200 aufgestreut und durch gleichzeitiges sprühen einer Lösung aus 10 Kollidon 25 in 500 g demineralisiertem Wasser an das Kernmaterial gebunden.




Auf 600 g der so hergestellten Theophyllin Pellets mit retardiertem Modulator Kern wird in einer Wirbelschichtanlage eine Sprühsuspension aus 400 g EUDRAGIT® RS 30 D (entsprechend 120 g Polymer), 60 g Talkum, 24 g Triethylcitrat, 0,6 g Eisenoxid Gelb und 538,3 g demineralisiertem Wasser aufgetragen. Die aufgetragene Polymermenge entspricht somit 20 % des Ausgangsmaterials.

Ca. 20 % des Wirkstoffes werden innerhalb eines Zeitraums von 4 Stunden sehr langsam linear abgegeben. Danach beschleunigt sich die Freigabe schlagartig, wobei die Verbleibenden 80% Wirkstoff über einen Zeitraum von 6 Stunden linear abgegeben werden.




### Beispiel 9 „Beschleunigt“



500 g Natriumacetat werden in einem Zwangsmischer mit 500 g EUDRAGIT® RS PO und 500 g Theophyllin Pulver gemischt, und nach Zugabe von 100 g Triethylcitrat bei einer Temperatur von 70°C schmelzgranuliert.

Auf 700 g der so hergestellten Kerne mit retardierter Modulätorabgabe / Wirkstoffabgabe werden in einem Dragierkessel eine Mischung aus 760 g Theophyllin Pulver, 560 g Natriumchlorid, 65 g Kollidon 25 und 6,5 g Aerosil 200 aufgestreut und durch gleichzeitiges Sprühen einer Lösung aus 10 g Kollidon 25 g in 500 g demineralisiertem Wasser an das Kernmaterial gebunden.



Auf 600 g der so hergestellten Theophyllin Pellets mit retardiertem Modulator Kern werden in einer Wirbelschichtanlage eine Sprühsuspension aus 400 g EUDRAGIT RS 30 D (entsprechend 120 g Polymer), 60 g Talkum, 24 g Triethylcitrat, 0,6 g Eisenoxid Gelb und 538,3 g demineralisiertem Wasser aufgetragen. Die aufgetragene Polymermenge entspricht somit 20 % des Ausgangsmaterials.

Der Wirkstoffe wird innerhalb eines Zeitraums von 10 Stunden freigegeben, Wobei die anfängliche Freigabe sehr gering ist. Über den untersuchten Zeitraum ist eine kontinuierliche starke Beschleunigung der Freigabe zu beobachten.

### Übersicht Beispiele 6 bis 9

	<b>Beispiel 6</b> <i>„Linear“</i>	<b>Beispiel 7</b> <i>„Schnell/Langsam“</i>	<b>Beispiel 8</b> <i>„Langsam/Schnell“</i>	<b>Beispiel 9</b> <i>„Beschleunigt“</i>
Neutraler Kern a)	-	-	Nonpareilles	-
Innere Kontrollschicht b)				
Modulator	NaCL	NaCL	Na-Acetat	Na-Acetat
Matrix	EUDRAGIT® NE	EUDRAGIT® NE	Carnaubawachs	EUDRAGIT® RS
Wirkstoff	-	-	-	Theophyllin
Wirkstoffschicht c)				
Wirkstoff	Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin
Modulator	-	Na-Succinat	NaCl	NaCl
Äußere Kontrollschicht d)	EUDRAGIT® RS			

EUDRAGIT® RS = Copolymer aus 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniumethylmethacrylat-Chlorid.

EUDRAGIT® NE = Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Ethylacrylat.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Mehrschichtige Arzneiform für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung, enthaltend,
  - a) optional einen neutralen Kern (Nonpareilles),
  - b) eine innere Kontrollschicht, enthaltend eine modulatorisch wirkende Substanz, die in eine die Abgabe der modulatorischen Substanz beeinflussende Matrix eingebettet ist, die pharmazeutisch verwendbare Polymere, Wachse, Harze und/oder Proteine sowie gegebenenfalls einen Wirkstoff enthält,
  - c) eine Wirkstoffschicht, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls eine modulatorisch wirkende Substanz,
  - d) eine äußere Kontrollschicht, enthaltend zu mindestens 60 Gew.-% ein oder eine Mischung aus mehreren (Meth)acrylatcopolymeren, aus 98 bis 85 C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der (Meth)acrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% Methacrylatmonomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest, und gegebenenfalls bis zu 40 Gew.-% weitere pharmazeutisch verwendbare Polymere,

wobei die Schichten zusätzlich und in an sich bekannter Weise pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten können.

2. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß, die Matrix der inneren Kontrollschicht eines oder mehrere der folgenden Polymere enthält:

Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure, Copolymere aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat, Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat, Copolymere aus Ethylacrylat, Methylacrylat, Butylmethacrylat und Methacrylsäure

Polyvinylpyrrolidone (PVP), Polyvinylalkohole, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Graft-Copolymer (Kollicoat®), Stärke und deren Derivate, Polyvinylacetatphtalat (PVAP, Coateric®), Polyvinylacetat (PVAc, Kollicoat), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (Kollidon® VA64), Vinylacetat : Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC : CRA, Kollicoat® VAC), Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht über 1000 (g/mol), Chitosan, ein (Meth)acrylatcopolymer, bestehend aus 20 – 40 Gew.-% Methylmethacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure, eine vernetzte und/oder unvernetzte Polyacrylsäure, ein Na-Alginat, und/oder ein Pektin,

Cellulosen wie z. B. anionische Carboxymethylcellulose und deren Salze (CMC, Na-CMC, Ca-CMC, Blanose, Tylopur) , Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcell®), Hydroxyethylcellulose (HEC, Klucel), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Pharmacoat, Methocel, Sepifilm,

Viscontran, Opadry,), Hydroxymethylcellulose (HEMC), Ethylcellulose (EC, Ethocel®, Aquacoat®, Surelease®), Methylcellulose (MC, Viscontran, Tylopur, Methocel), Celluloseester, Celluloseglycolat, Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Celluloseacetatephtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP, HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF).

3. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der inneren Kontrollschicht ein Wachs, wie z. B. Carnaubawachs und/oder Bienenwachs enthält.
4. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß, die Matrix der inneren Kontrollschicht das Harz Shellack enthält
5. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix der inneren Kontrollschicht ein Protein, wie z. B. Albumin, Gelatine, Zein, Kollagen, Gluten und/oder ein Lektin enthält.
6. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die modulatorisch wirkende Substanz ein Molekulargewicht unter 500 aufweist in fester Form vorliegt und ionogen ist.
7. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die modulatorisch wirkende Substanz wasserlöslich ist.

8. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß, die modulatorisch wirkende Substanz eine organische Säure oder das Salz einer organischen oder anorganischen Säure ist.
9. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die modulatorisch wirkende Substanz Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Laurylschwefelsäure, ein Salz dieser Säuren oder ein Salz aus folgenden Anionen: Taurochlolat und andere Cholate, Chloride, Acetate, Lactate, Phosphate und/oder Sulfate ist.
10. Verfahren zur Herstellung einer mehrschichtigen Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 in an sich bekannter Weise mittels Sprühverfahren oder Wirbelschichtgranulation.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung, enthaltend im wesentlichen

- a) optional einen neutralen Kern (Nonpareilles),
- b) eine innere Kontrollschicht, enthaltend eine modulatorisch wirkende Substanz, die in eine die Abgabe der modulatorischen Substanz beeinflussende Matrix eingebettet ist, die pharmazeutisch verwendbare Polymere, Wachse, Harze und/oder Proteine sowie gegebenenfalls einen Wirkstoff enthält,
- c) eine Wirkstoffschicht, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls eine modulatorisch wirkende Substanz,
- d) eine äußere Kontrollschicht, enthaltend zu mindestens 60 Gew.-% ein oder eine Mischung aus mehreren (Meth)acrylatcopolymeren, aus 98 bis 85 C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der (Meth)acrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% Methacrylatmonomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest, und gegebenenfalls bis zu 40 Gew.-% weitere pharmazeutisch verwendbare Polymere, wobei die Schichten zusätzlich und in an sich bekannter Weise pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten können.